Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. A. Gürber.

Der Einfluss der Lokalanästhetika Novokain, Kokain, Alypin und Stovain auf das Zentralnervensystem und den Blutkreislauf.

Auszug
aus der
Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Zahnheilkunde
der
Hohen medizinischen Fakultät der Universität Marburg
vorgelegt von

Zahnarzt **Hermann Panne**
aus Werdohl i. Westf.

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg am 6. IX. 21.
Referent: Prof. Dr. Gürber.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MARBURG
1921.

Zu den gefürchteten Nebenwirkungen der jetzt meist gebräuchlichen Lokalanästhetika Novokain, Kokain, Alypin und Stovain gehören die auf das Zentralnervensystem und auf den Blutkreislauf. Da nach dem Grade dieser Nebenwirkungen die Brauchbarkeit der genannten Stoffe zu bemessen ist, schien eine vergleichende Untersuchung dieser vier Mittel in der Richtung der erwähnten Nebenwirkungen nicht ohne praktischen Wert zu sein.

Die Versuche wurden an Kaulquappen von Kröten ausgeführt und zwar in der Weise, dass für jedes Lokalanästhetikum zunächst die gerade wirksame Konzentration gesucht wurde, die innerhalb von 2 Stunden volle Hirnnarkose bewirkte. Dabei ergaben sich von selbst Beobachtungen über das Verhalten der Kaulquappen in stärkeren Lösungen. Ausgegangen wurde dabei von einer 2%igen Lösung. Durch Verdünnung dieser Ausgangslösung um die Hälfte, dann wieder um die Hälfte usw., fand sich die eben innerhalb der 2 Stunden noch wirksame Wirkungsschwelle. Die Versuchslösung hatte Zimmertemperatur, also ungefähr 18° C; die Menge betrug immer 10 ccm. Sie kam in eine kleine Kristallisationsschale und wurde jeweils mit 6—8 Tieren besetzt. Es wurde der Zeitverlauf der Narkose festgestellt und diese als eingetreten erachtet, wenn die Larven auf Berührung mit einer Borste nicht mehr reagierten. Sofort nach Eintritt der Narkose wurden sie auf einen Objektträger gebracht und in der Schwanzflosse unter dem Mikroskop die Zirkulationsverhältnisse beobachtet, nachdem vorher bei normalen Tieren die Pulszahl mit durchschnittlich 65 Schlägen in der Minute festgestellt worden war. Dann kamen die Larven in reines Leitungswasser, und nun wurde wiederum der zeitliche Verlauf des Erwachens aus der Narkose verfolgt und dieses als eingetreten erachtet, sobald die Tiere auf die Reizborste reagierten.

Die narkotische Wirkung sämtlicher vier Stoffe war sehr stark. Das Stovain stand an erster Stelle; ihm folgte das Kokain, das Alypin und als letztes das Novokain. In den hohen Konzentrationen 2 : 100, 1 : 100 und 5 : 1000 war im zeitlichen Verlauf der Narkose bei den drei erstgenannten Mitteln kein grosser Unterschied, während das Novokain hier schon eine Sonderstellung einnahm. Die Wirkungsschwelle lag beim Stovain bei der Lösung 3 : 100000, beim Kokain bei 7 : 100000, beim Alypin und Novokain bei der Lösung 2 : 10000.

Für die Erholung aus der Narkose wurde eine andere Reihenfolge der vier Lokalanästhetika beobachtet: beim Alypin war die Erholung am schlechtesten, darauf folgte das Stovain, das Kokain und das Novokain. Nach der Betäubung mit Alypin erwachten die Versuchstiere aus der Narkose erst nach Konzentrationen, die niedriger waren als 6 : 1000; in den höherprozentigen Lösungen starben sämtliche Tiere kurz nach Eintritt der Narkose. Bei den übrigen drei Lokalanästhetika dagegen erwachten die Kaulquappen nach sämtlichen Konzentrationen, wenn auch beim Stovain und Kokain nach der 2⁰/₀ igen und 1⁰/₀ igen Lösung erst nach sehr langer Zeit und meist mit nachfolgendem Tode.

Alle vier Lokalanästhetika wirkten auf den Kreislauf nach zwei Richtungen: sie bewirkten 1.) Verlangsamung des Pulsschlages und 2.) Pulsation in den Venen. Die stärkste Herabsetzung der Pulsfrequenz wurde beim Alypin beobachtet. Auch das Stovain bewirkte in den hochprozentigen Lösungen sehr starke Verlangsamung des Pulsschlages, dagegen stand die Pulszahl der Larven in den geringprozentigen Stovainlösungen nicht allzusehr hinter der beim Novokain zurück. Letzteres bewirkte die geringste Herabminderung der Pulsfrequenz. Bei sämtlichen Stoffen waren mehr oder weniger Unregelmässigkeiten in der Herztätigkeit festzustellen, allerdings beim Stovain weniger als bei den übrigen. In der Erscheinung des Venenpulses schien das Stovain etwas abzuweichen: die Venenpulsation war nicht so ausgesprochen wie bei den andern drei Anästhetika. Es war auffällig, dass der Venenpuls erhalten

blieb, auch wenn die Versuchstiere 10 Minuten lang in eine Suprareninlösung 1:5000000 gebracht wurden.

Zum Schluss wurde noch das Zusammenwirken je zweier der genannten Stoffe untersucht und zwar in der Weise, dass jeweils die Hälfte der Konzentrationen zweier der Mittel in derselben Lösung sich befanden. Es sollte auf diese Weise entschieden werden, in welcher Art von Synergismus die Lokalanästhetika zueinander stehen.

Die Wirkung, gemessen an der Zeit bis zum Eintritt der Narkose, ergab für Novokain — Alypin potenzierenden Synergismus, für alle übrigen Kombinationen: Novokain — Kokain, Novokain — Stovain, Kokain — Alypin, Kokain — Stovain, Alypin — Stovain dagegen additiven Synergismus.

In der Dissertation sind diese Verhältnisse durch graphische Darstellungen, auf deren Abszissen die Konzentrationen und auf deren Ordinaten die Einwirkungszeiten aufgetragen sind, wiedergegeben.